Physiologische und pathologische Chromwerte des menschlichen Körpers

von

Heinz Nöth

aus

Bamberg

1968

1969 № 235

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0065

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Physiologische und pathologische Chromwerte des menschlichen Körpers

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Heinz Nöth
aus
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 9. 1968

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 7

II. Problemstellung 10

III. Technologie des Chroms 10

VI. Der normale Chromgehalt des menschlichen Körpers 14

A. Normalwerte, Bindung und Verteilung des Chroms im Blut 14

1) Gesamtchromgehalt des Blutes 14

a) Normalwerte 14
b) Werte bei gewerblicher Exposition 16

2) Chrom im Plasma und Serum 17

a) Normalwerte 17
b) Werte bei gewerblicher Exposition 18

3) Chrom in den roten Blutkörperchen 19

a) Normalwerte 19

4) Abhängigkeit des Chromgehaltes von Alter, Geschlecht und Rasse 21

a) vom Alter 21
b) vom Geschlecht 23
c) von der Rasse 24

B. Chrom im Urin 26

1) Allgemeines 26

2) Chrom im Urin bei Erwachsenen ohne gewerblicher Exposition 26

3) Chromharnwerte bei gewerblicher Exposition 29

4) Urinchromwerte bei krebskranken Chromarbeitern 32

5) Chrombilanz 33

C. Chrom in den Organen 34

1) Allgemeines 34

2) Chromgehalt in den Nieren 34

3) Chromgehalt der Leber 38

a) bei Gesunden 38

b) bei exponierten und erkrankten Personen 40

4) Zusammenstellung der Chromwerte in anderen Organen bei Gesunden und bei gewerblich exponierten Personen 41

5) Chromwerte in Abhängigkeit vom Alter 42

V. Schädigungen durch Chrom und seine Verbindungen 43

A. Allgemeines 43

B. Ätzwirkung auf Haut und Schleimhaut 44

C. Allergisierende Wirkung durch Chrom 45

D. Lungenkrebs durch Chromverbindungen 45

E. Untersuchungen über Lungenkrebs in Beziehung zu Alter, Dauer der Einwirkung und Zeitspanne zwischen Beginn der Exposition und Beginn der Erkrankung (B a e t j e r 1950). 50

a) Altersverteilung bei Lungenkrebsfälle 50
b) Dauer der Anstellung in der Chromatindustrie 51
c) Zeitdauer zwischen Beginn der Arbeit im Chromatbetrieb und dem Beginn der Erkrankung 52

F. Vergiftungen durch perorale Aufnahme von Chromverbindungen 56

1) Giftige Chromverbindungen 56

2) Toxizität und letale Dosis 56

3) Allgemeine Symptomatologie 57

4) Therapie 61

G. Akute tödliche Vergiftungen durch Chromverbindungen 62

H. Akute Vergiftung durch Chromsäure mit akutem Nierenschaden und Behandlung mit Haemodialyse 70

I. Mordversuche mit Chromverbindungen 73

J. Abtreibung mit Chromverbindungen 74

VI. Diskussion und Zusammenfassung 75

VII. Literaturverzeichnis 79

I. Einleitung

Das Chrom (Cr) wurde 1797 von dem französischen Chemiker L o u i s N i c o l a s V a u q u e l i n im roten sibirischen Bleispat entdeckt. Es gehört der 6.Gruppe des periodischen Systems mit der Ordnungszahl 24 an, ist ein glänzendes, weißes, hartes und sprödes Metall vom spezifischen Gewicht 7,2 , Schmelzpunkt ca. 1800° C, Siedepunkt ca. 2200 bis 2300° C, mit den Isotopen 52 (84%), 53 (9%), 50 (4,5%), 54 (2,5%) und bildet 2-, 3-, 5- und 6-wertige (Chromate) Verbindungen und verschiedene Salze. Nur die Chromate als wasser- oder säurelösliche Substanzen sind von toxikologischer Bedeutung.

Das in der Erdkruste vorwiegend in Form von Oxiden (Chromeisenstein Fe O . Cr_2O_3) vorkommende Element findet Verwendung in der Stahlindustrie und zur Herstellung von schützenden Überzügen (B e r s i n). Chromverbindungen werden als Beiz-, Ätz- und Gerbmittel, komplexe Farbstoffe sowie als Pigmente großer Deckkraft angewandt (U d y). In Form von ^{51}Cr als Chromat wird Chrom (VI) zur Markierung von Erythrozyten in der Klinik verwendet (G e h r m a n n).

Die ersten Kenntnisse über gesundheitsschädigende Wirkungen der Schwermetalle stammen von dem Renaissance-Arzt P a r a c e l s u s (1533/34), und der französische Arzt T h é o p h i l e d e B o r d e u (1818) verfasste mustergültige Krankenge-

schichten über Vergiftungen mit Schwermetallen mit Behandlung der "colique de Poitou" in der Charité.

Kurze Zeit später (1824) berichtet der als Chemiker bekannte Professor und Arzt C h r i s t i a n G o t t l o b G m e l i n über erste toxikologische Versuche mit Chromaten.

Die Abhandlung des östereichischen Arztes A r n e t h (1847) über industrielle Chromschäden schildert die Schädigung der Atemwege durch industrielle Verwendung von Chromaten.

Neben diesen älteren Beobachtungen hat in neuerer Zeit die Schädigung der tiefen Luftwege durch Chrom besondere Beachtung gefunden. Vor allem der Bronchialkrebs, der zuerst in Deutschland (J o n a s 1932; L e h m a n n 1932; P f e i l 1935; A l w e n s 1935;) beschrieben wurde, regte das Interesse für toxikologische, physiologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen stark an.

Eine therapeutische Anwendung von chromhaltigen Substanzen beschränkt sich auf die Ätzwirkung der Chromsäure bei Nekrotisierung oberflächlicher Gewebe.

Im Körpergewebe und in den Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin läßt sich Chrom regelmäßig als normaler Bestandteil nachweisen, wie S c h r o e d e r, B a l a s s a und T i p t o n(1961) mit verfeinerten spektrographischen Untersuchungen nachweisen konnten. Seine Menge weist schon im physio-

logischen Bereich, ganz besonders aber bei bestimmten Erkrankungen beträchtliche Schwankungen auf.

II. Problemstellung

Ziel der Arbeit war festzustellen, ob der Chromgehalt der Organe und Körperflüssigkeiten als diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis einer Chromvergiftung herangezogen werden kann, wobei untersucht werden mußte, in welchen Grenzen sich der physiologische Wert bewegt.

III. Technologie des Chroms

Zum Zweck der Stahlveredelung wird Chromeisenstein mit Kohle zu Ferrochrom verhüttet und dieses der Stahllegierung zugesetzt. Das reine Chrommetall wird durch Reduktion von Chromoxyd mit Aluminiumpulver gewonnen.

Schwermetallchromate, wie Blei-, Barium-, Strontium-, Zink-, Kupfer- und Quecksilberchromat, sind lebhaft gelb, orange oder rot gefärbte Verbindungen, die gleich dem grünen Chromoxyd - bekannt unter der Bezeichnung Viktoria - und Guiginetgrün - eine wichtige Rolle unter den sogenannten Mineralfarbstoffen spielen.

Die Lederindustrie verwendet Chromate als Gerbmittel; dies ist das Hauptverwendungsgebiet für Chromate. Das damit hergestellte Leder ist zugfester und wiederstandsfähiger gegen Hitze,

Kälte, Wasser und Säuren als das gewöhnliche, lohgare Leder. Chromatlösungen werden ferner als Holzbeizen und zum Ätzen von Stein verwendet. Der Chromalaun - $K\ Cr\ (SO_4)_2$ dient als Leder- und Faserstoffbeize.

Die Eigenschaft der mit Bichromat behandelten Gelatine, durch Belichtung unlöslich zu werden und damit druckbare Bildschichten zu ergeben, hat zu einer umfangreichen Anwendung der Chromate in der Photomechanik geführt; in der Chemiegraphie, bei der Klischeeherstellung, werden Chromatlösungen als Ätzmittel verwendet.

Einer der wichtigsten Verwendungszwecke der Chromsäure und der Chromate ist die Herstellung von galvanischen Lösungen zum Zwecke der elektrolytischen Metallverchromung.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Verwendung der Chromate als Oxydationsmittel in der Chemie, z.B. bei der Herstellung von Alizarin und Anilinschwarz, erwähnt, ferner die Verwendung als Elektrolyt in galvanischen Elementen. In der Medizin ist Chromsäure als Ätzmittel, Kaliumbichromat früher eine Zeitlang als innerlich gebrauchtes Syphilisheilmittel verwendet worden.

Folgende Tabelle , die aus einer Arbeit von Schroeder, Balassa und Tipton (1961) übernommen wurde, gibt den Chromgehalt verschiedener Nahrungsmittel in /ug Chrom /g Substanz:

NAHRUNGSMITTEL		/ug/g
GEWÜRZE	Pfeffer,schwarz	3,70
	Pfeffer,grün	0,19
	Pfeffer,rot	0,01
	Tafelsalz	0,0
	Meersalz	0,0
MOLKEREIPRODUKTE	Milch,homogenisiert	0,01
	Trockenmilch	0,07
	Eier	0,16
	Butter	0,17
	Käse	0,11
FLEISCH UND FISCH	Schellfisch	0,02
	Heilbutt	0,01
	Hummer	0,0
	Auster	0,09
	Muschel	0,44
	Garnele	0,01
	Rind	0,03
	Lamm	0,12
	Schwein	0,10
	Huhn	0
	Rebhuhn	0,04

		/ug/g
GEMÜSE	Kartoffel	0,0
	Bohnen, getrocknet	0,08
	Bohnen, grün	0,02
	Linsen, getrocknet	0,09
	Rüben	0,02
	Rettich	0,0
	Karotten	0,03
	Zwiebel	0,02
	Kohlrabi	0,0
	Sauerkraut	0,03
	Rhabarber	0,02
FRÜCHTE	Äpfel	0,02
	Pfirsiche	0,01
	Rosinen	0,02
	Tomaten	0,01
	Schwarzbeeren	0,0
	Pflaumen	0,02

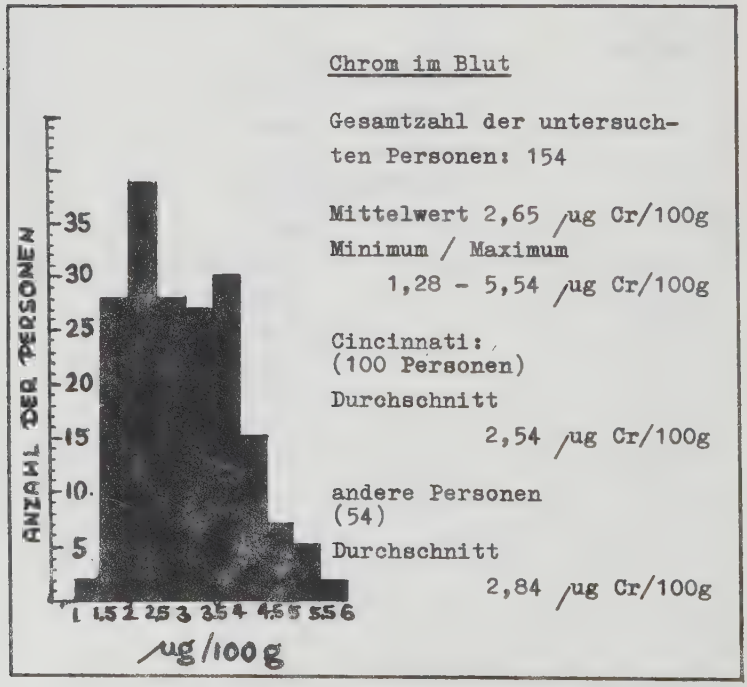
IV. Der normale Chromgehalt des menschlichen Körpers

A. Normalwerte, Bindung und Verteilung des Chroms im Blut

1) Gesamtchromgehalt des Blutes

a) Normalwert

Chrom ist ein fester Bestandteil des Blutes. Nach Imbus, Cholak, Miller und Sterling (1963) wurden folgende Werte des Spurenelementes Chrom im Gesamtblut von Amerikanern gefunden:



Diese Untersuchungen sollten Durchschnittswerte ergeben, um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben zu Personen, die unter verschiedenen Bedingungen der Exposition leben.

Der ermittelte Durchschnittswert für den Chromgehalt im Blut beträgt

2,65 µg Cr / 100 g Blut.

Dieser Wert wurde spektrographisch ermittelt.

Koch, Smith, Shimp und Connor (1956) ermittelten kolorimetrisch bei 17 gesunden Personen Plasma-Werte von

0,7 - 5,2 µg Cr / 100 ml Plasma

mit einem Durchschnittswert von

2,2 µg Cr / 100 ml Plasma.

Als Normalwert für den Chromgehalt des Serums fanden Gofman, de Lalla, Kovich, Lowe, Martin, Piluso, Tandy und Upham (1964) mittels Röntgenstrahlen-Spektralanalyse

0,01 µg Cr

bei 39 augenscheinlich gesunden Menschen im California-Bay-gebiet.

Für den Gesamtchromgehalt des Blutes, der sich zusammensetzt aus dem Chromgehalt des Plasmas, der Erythrozyten und Leukozyten, sind in der Literatur folgende Werte angegeben worden:

b) Werte bei gewerblicher Exposition

Autor	Grad des Umwelteinflusses	/ug Mikrogramm Cr / 100 g Blut
GRUSHKO	keine Exposition	3,5 - 12,0
SPANNAGEL	Chromatarbeiter	8 - 580
U.S.P.H.S.	weiße Chromatarb. farbige Chromatarb.	4,0 6,0
ALWENS	keine Exposition Chromatarbeiter	0 - 2,02 Spuren bis 32,7
MANUSCO	Chromatarbeiter während der Exposition 74 Tage nach Exposition 66 Tage nach Wiedereinstellung frühere Chromatarbeiter	0,5 - 17,0 1,0 - 16,4 2,0 - 13,5 0,9 - 10,0
BAETJER	Chromatarbeiter	11 - 0
PAIXAO 1958	colorimetr.	0,023 ppm

Angaben über die Bestimmungsmethoden fehlen.

2) Chrom im Plasma und Serum

a) Normalwerte

Folgende Plasmawerte sind in der Literatur ermittelt worden:

Autor	Methode	Cr im Mikrogramm / 100 g Blut
GRAY	keine Angabe	- 14,0
BUDACZ	keine Angabe	2,6 - 3,9

Autor	Methode	Bereich µg Cr/g	Durchschnitt µg / g	Zahl der unters. Personen
MONACELLI	Spektro-chemisch	0,08 - 0,30	0,180	25
KOCH	Spektro-chemisch	0,007 - 0,052	0,022	17
PAIXAO 1958	Spektro-chemisch	0,016 - 0,038	0,024	39
HERRING	Spektro-chemisch	0,009 - 0,055	0,027	109

M o n a c e l l i und P a i x a o stellten ihre Untersuchungen bei gesunden Medizinstudenten, Ärzten und Angestellten der Universität von Virginia an.

M i l l e r und Y o e (1959) fanden folgende Plasma-Normalwerte:

Person Nr.	ppm Cr	ppm Cr
1	0,052	-----
2	0,027	0,028
3	0,030	0,032
4	0,029	0,032
5	0,034	-----
6	0,026	0,026
7	0,017	0,017
8	0,026	0,025

Diese Werte wurden spektrographisch in 2 voneinander getrennten Untersuchungen ermittelt.

b) Werte bei gewerblicher Exposition

B u d a c z , D a m r o n und B a e t j e r (1954) fanden in vergleichenden Untersuchungen des Plasmas einen Chromgehalt von 0 - 3,9 µg Cr / 100 g Blut bei Arbeitern der chromverarbeitenden Industrie.

Grad der Exposition	Plasma /ug Cr /100g Blut
Chromatarbeiter während der Exposition	1,7
Chromatarbeiter 5 Jahre nach Exposition	0
Chromatarbeiter 23 Jahre nach Exposition	2,0

3) Chrom in den roten Blutkörperchen

a) Normalwerte

Der Normal-Chromgehalt der Erythrozyten wird in der Literatur mit folgenden Werten angegeben:

Autor	Methode	Bereich /ug / g	Durchschnitt /ug / g	Zahl der unters. Personen
PAIXAO	Spektrochemisch	0,011 - 0,041	0,022	40
HERRING	Spektrochemisch	0,005 - 0,054	0,021	106
BUDACZ	keine Angabe	0,037 - 0,046		

M i l l e r und Y o e (1959) fanden in 2 unabhängig voneinander geführten Untersuchungen der gleichen Personen spektrographisch folgende Werte:

Person Nr.	µg Cr	µg Cr
1	0,015	0,016
2	0,038	0,016
3	0,014	0,011
4	0,024	0,016
5	0,030	-----
6	0,021	-----

B u d a c z , D a m r o n und B a e t j e r (1954) fanden in Vergleichsuntersuchungen den größten Chromgehalt in den roten Blutkörperchen:

Grad der Exposition	rote Blutkörperchen µg Cr /100g Blut
Chromarbeiter während der Exposition	14,0
Chromarbeiter 5 Jahre nach Exposition	3,0
Chromarbeiter 23 Jahre nach Exposition	5,4

Im Allgemeinen wird angenommen, daß das Chrom in die Erythrozyten eindringt und an die Fibrinfraktion gebunden wird, womit eine beobachtete erhöhte Blutungszeit (M a n u s c o 1951) vielleicht ihre Erklärung fände.

Nach Untersuchungen von F r i s t e d t , L i n d q u i s t , S c h ü t z und Ö v r u m (1964), welche die Blutproben in Blutkörperchen und Serum trennten, war der Chromwert in den Blutkörperchen 3 - 5 mal größer als im Serum.

Als Bestätigung des relativ hohen Chromgehaltes der Erythrozyten kann auch die hohe Chromkonzentration in der Milz dienen, was eine Folge des Abbaus geschädigter chrombeladener Erythrozyten sein mag (F r i t z , B ö h m , B u n t r u , L ö w e n 1960).

4) <u>Abhängigkeit des Chromgehaltes von Alter, Geschlecht und Rasse</u>

a) vom Alter

Der Plasmachromgehalt sowie der Chromgehalt der roten Blutkörperchen ist unabhängig vom Alter annähernd gleichbleibend, wie Untersuchungen von H e r r i n g , L e a v e l l , P a i x a o und Y o e (1960) bestätigen. Das ergibt sich aus den folgenden Zusammenstellungen.
Plasmachromwerte der verschiedenen Altersgruppen in µg / g :

Altersgruppen	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g Plasma	
		Durchschnitt	Bereich
10 - 20	12	0,028	0,013 - 0,041
20 - 30	56	0,026	0,009 - 0,055
30 - 40	26	0,028	0,015 - 0,038
40 - 50	13	0,026	0,016 - 0,040
10 - 60	109	0,027	0,009 - 0,055

Chromwerte der verschiedenen Altersgruppen in µg / g rote Blutkörperchen:

Altersgruppen	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g rote Blutkörper	
		Durchschnitt	Bereich
10 - 20	11	0,022	0,011 - 0,054
20 - 30	56	0,021	0,006 - 0,041

Altersgruppen	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g rote Blutkörper	
		Durchschnitt	Bereich
30 - 40	25	0,023	0,010 - 0,039
40 - 50	13	0,019	0,007 - 0,030
10 - 60	106	0,021	0,005 - 0,054

b) vom Geschlecht

Wie Untersuchungen von H e r r i n g , L e a v e l l , P a i x a o und Y o e (1960) bestätigen, besteht kein nennenswerter Unterschied bei den Chromwerten bei Männern und Frauen.

Plasmachromwerte in µg Cr / g Plasma bei Männern und Frauen:

Geschlecht	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g Plasma
Männer	92	0,027
Frauen	17	0,025
Durchschnitt	109	0,027

Chromwerte in µg Cr / g rote Blutkörperchen bei Männern und Frauen:

Geschlecht	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g rote Blutkörper
Männer	89	0,022
Frauen	17	0,016
Durchschnitt	106	0,021

c) von der Rasse

Auch bei den Vergleichen der Chromwerte des Plasmas und der roten Blutkörperchen zwischen Kaukasiern und Negern konnte H e r r i n g (1960) keine signifikante rassische Unterschiede feststellen:

Plasmawerte in µg Cr / g Plasma der verschiedenen Rassen:

Rasse	Anzahl der untersuchten Personen	µg Cr / g Plasma
Kaukasier	96	0,027
Neger	13	0,030
Durchschnitt	109	0,027

Chromwerte der roten Blutkörperchen in µg / g bei den verschiedenen Rassen:

Rasse	Anzahl der untersuchten Personen	µg Cr / g rote Blutkörper
Kaukasier	93	0,022
Neger	13	0,017
Durchschnitt	106	0,021

B. Chrom im Urin

1) Allgemeines

J a i l l a r d (1853) weist zum ersten Mal auf die Ausscheidung von Cr im Urin hin und erbringt dadurch den sicheren Beweis für dessen Resorption.

S o l l m a n (1936) vermutet, daß Dichromate im Körper zu Chromoxyd reduziert werden und dann teils im Gewebe deponiert und teils im Harn ausgeschieden werden.

E d m u n d s und G u n n (1940) stellten fest, daß Chromsäure und ihre Salze zum größten Teil durch die Nieren ausgeschieden werden, zu einem geringeren Teil möglicherweise durch das Intestinalepithel. Im Harn erscheint Chrom auch in organischer Verbindung.

Nach S p a n n a g e l (1950) scheidet der gesunde Mensch Chrom in geringen Spuren aus, weil es in unserer modernen Zivilisation allgegenwärtig ist.

2) Chrom im Urin bei Erwachsenen ohne gewerbliche Exposition

Eine 1943/44 in Bitterfeld durchgeführte Untersuchung von S p a n n a g e l an 5 chromfremden Arbeitern brachten einen Maximalwert von

16,3 γ/Liter Urin,

im Durchschnitt

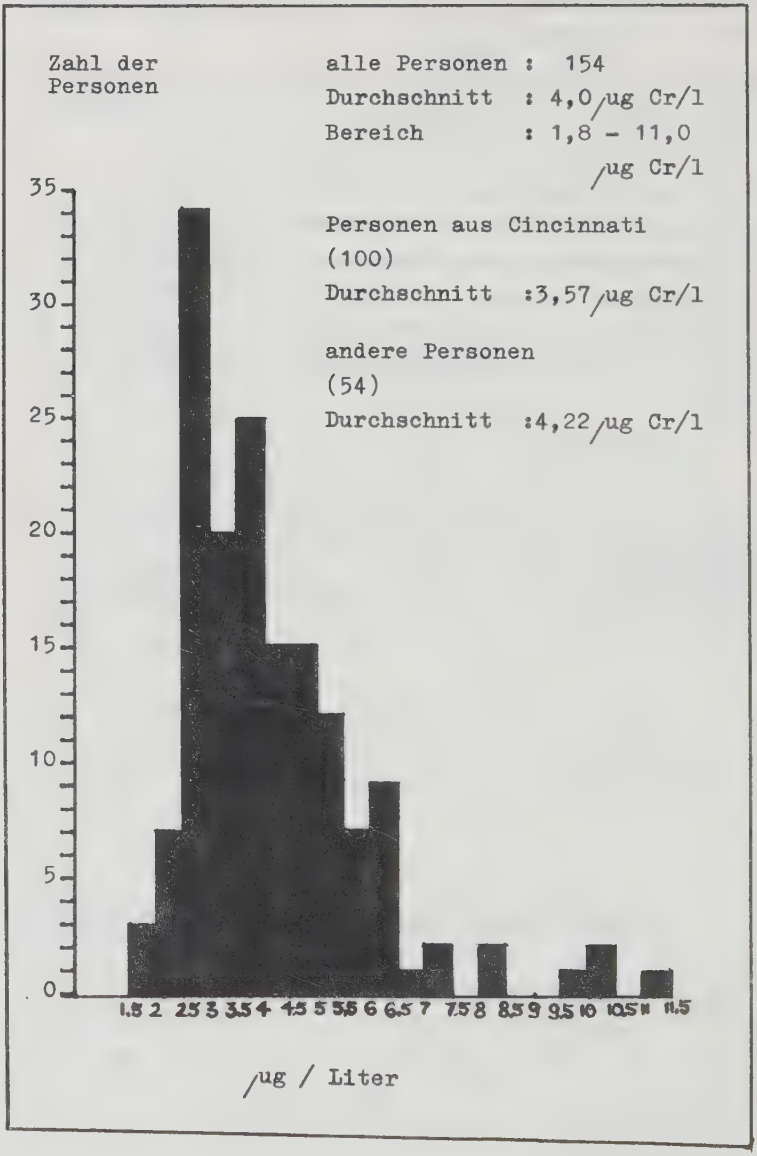
11 γ /Liter Urin.

Die Chrombestimmung wurde mittels der Diphenylcarbazidmethode durchgeführt.

I m b u s , C h o l a k , M i l l e r und S t e r l i n g (1963) stellten an gesunden amerikanischen Arbeitern Urinuntersuchungen an, um Normalwerte zu erhalten, die als Vergleichswerte herangezogen werden können zu Urinchromwerten unter veränderten Bedingungen. Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von U r o n e (1950).
Der Durchschnittswert betrug

4,0 µg Cr /Liter.

Die einzelnen Werte finden sich in der folgenden Zusammenstellung:
Chrom im Urin in µg /Liter Harn bei amerikanischen Arbeitern:


Zahl der Personen
alle Personen : 154
Durchschnitt : 4,0 µg Cr/l
Bereich : 1,8 - 11,0 µg Cr/l
Personen aus Cincinnati (100)
Durchschnitt :3,57 µg Cr/l
andere Personen (54)
Durchschnitt :4,22 µg Cr/l
35
30
25
20
15
10
5
0
1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 9.5 10 10.5 11 11.5
µg / Liter

3) Chromharnwerte bei gewerblicher Exposition

In der Literatur sind folgende Chromurinwerte bei exponierten Personen in der Chromindustrie angegeben:

Autor	Grad der Exposition	Urinkonzentration im Mikrogramm/l Urin
SPANNAGEL (1951)	----------	0 - 16,3
	gelegentliche Exposition	Durchschnitt 18,2 Maximum 76,8
	Chromatarbeiter	0 - 832 Durchschnitt 78,2
W.S.O.H.S. (1952)	weiße Chromatarbeiter	43,0
	farbige Chromatarbeiter	71,0
MANUSCO (1951)	leichte Exposition	0-10,0
	Chromatarbeiter während der Exposition	0-380,0
	74 Tage nach Ende der Exposition	8,0-54,0
	frühere Chromatarbeiter	0-20,0
	Verchromer	1,5-20,0

Autor	Grad der Exposition	Urinkonzentration im Mikrogr./l Urin
PASCALE (1952)	Verchromungsindustrie	0 - 2,88/std.
BUDACZ (1954)	Chromarbeiter während der Exposition	51,2
	Chromarbeiter 5 Jahre nach Exposition	3,6
	Chromarbeiter 23 Jahre nach Exposition	0
	Chromarbeiter	0

Durch eine große Anzahl von Urinuntersuchungen gelang S p a n n a g e l (1943/44) in Bitterfelde der Nachweis einer deutlich erhöhten Chromausscheidung bei Arbeitern der chromaterzeugenden Industrie.

Analysiert wurden die Urinproben von 47 Chromatarbeitern und von 5 Angestellten des Bitterfelder analytischen Labors mittels der Diphenylcarbacidmethode.

Bei den Angestellten des Analytischen Labors, also bei Personen, die gelegentlich mit Chrom in Berührung kommen, fand man einen Maximalwert von

76,8 γ Cr / Liter Urin

und einen Durchschnittswert von

18,2 γ Cr / Liter Urin.

S p a n n a g e l folgert daraus, daß das eingenommene Chrom bei Gesunden im Urin wieder ausgeschieden wird.

Er fand außerdem bei laufend etwa vierteljährlich durchgeführten 591 Urinuntersuchungen an Chromatarbeitern zwischen 1946 und 1950 folgende Werte:

Durchschnitt	:	78,2 γ Cr / Liter
Minimum	:	1 γ Cr / Liter
Maximum	:	832 γ Cr / Liter

Trotz der auffallenden Streuung der Werte zeigte sich bei einzelnen Chromatarbeitern eine ziemliche Konstanz. Die Werte wichen zwar hin und wieder stark nach oben oder unten ab. Der Durchschnittswert von 78,2 deutet aber darauf hin, daß nur gelegentlich die Werte stark darüber liegen als Hinweis darauf, daß eine unzulässig hohe Aufnahme von Chrom in den Organismus stattgefunden hat.

S p a n n a g e l glaubt daher, in den regelmäßig durchgeführten Urinuntersuchungen ein Hilfsmittel zur Überwachung der Betriebshygiene gefunden zu haben und Gefahrenquellen ausschalten zu können.

Auch M a n u s c o und S a s s i (1951) führten mit größter Systematik Urinchrombestimmungen an Chromarbeitern durch (pro Arbeitsschicht, sechsmal zu verschiedenen Zeiten). Die ermittelten Werte sind stark abhängig von der Intensität der Exposition. Sie fanden bei

Büropersonal 1 mg % Cr (mittlerer Gehalt)
Betriebsarbeiter
5,1 mg % Cr (mittlerer Gehalt).

Die gefundenen Chromurinwerte gingen parallel mit den Chromwerten in der Arbeitsluft.

4) Urinchromwerte bei krebskranken Chromarbeitern

B a e t j e r , D a m r o n und B u d a c z (1959) fanden bei kolorimetrischen Bestimmungen der Urinchromwerte krebskranker Chromatarbeiter folgende Werte

Patient	Zeit zwischen Ende Exposition und Untersuchung	Art der Erkrankung	ug Cr/l Urin
Nr. 1	2 Wochen	Karzinom	51,2
Nr. 2	23 Jahre	Karzinom	0
Nr. 3	5 Jahre	Karzinom	3,6

5) Chrombilanz

S c h r o e d e r (1961) versuchte annäherungsweise eine Chrombilanz aufzustellen.
Er setzt die tägliche Urinchrommenge als bekannt vorraus. Ohne Ablagerung in den Geweben soll der vom Intestinuum absorbierte Chromwert dem Urinchromwert gleich sein.

P e r r y und S c h r o e d e r (1957) fanden einen Durchschnittswert von 0,64 µg Chrom / Liter Urin bei 12 Personen in St. Louis, in einem Bereich von 0,05 - 1,0 µg spektrographisch.

Schätzungen der täglichen Chromzufuhr ergaben einen Wert von 30 - 80 µg Cr.

Der größte Anteil aus der Nahrung wird nicht resorbiert, die kleinere absorbierte Menge wird über die Galle abgeschieden, wie es bei den meisten essentiellen Spurenmetallen der Fall ist. Möglicherweise nur 1 Prozent gelangt in den großen Blutkreislauf und wird im Urin ausgeschieden.

Aufnahme		Abgabe	
aus der Nahrung	50 µg	im Urin	0,6 (< 0,05 - 1,0)
aus dem Wasser	10 µg	in Faeces	59,4
aus der Luft	0,1 µg	in den Lungen retiniert	0 - 0,3
insgesamt	60 µg		60 µg

C. Chrom in den Organen

1) Allgemeines

Die Absorption und Verteilung von Chrom im Körper wurde bisher nur in einem geringen Ausmaß untersucht, das Ausmaß der Absorption ist abhängig von den dem Körper zugeführten Chromverbindungen (B a e t j e r).

Chrom besitzt eine große Haftfähigkeit an bestimmte Körperzellen, was darin zum Ausdruck kommt, daß es über Jahre hin im Körper nachgewiesen werden kann (M a n u s c o 1961).

U r o n e (1950) machte über 1000 kolorimetrische Bestimmungen der verschiedenen Körpergewebe und fand die höchsten Chromwerte bei gewerblich exponierten Personen in der Lunge und in den Nieren.

K o c h et al. (1956) fand Chrom in allen Körpergeweben, die höchste Konzentration in der Schilddrüse.

2) Chromgehalt in den Nieren

Kolorimetrische Bestimmungen von K o c h et al. (1956) ergaben aus 8 Untersuchungen einen Durchschnittswert von 22 µg Chrom / g Asche.

Bei einer weiteren Untersuchung fand K o c h einen Nierenchromwert von 1,2 Mikrogramm pro g Trockengewebe.

Ausführliche Untersuchungen nach Altersstufen, von S c h r o e d e r et al. (1961) mittels der Mikroanalyse nach S a l t z m a n durchgeführt, ergaben folgende Werte (in µg / g Asche) :

Alter	0 - 45 Tage	45 Tage-10 Jahre	10 - 20 Jahre	20 - 30 Jahre	30 - 40 Jahre
µg/g Asche	51,8	57,5	3,7	2,3	2,1
Alter	40 - 50 Jahre	50 - 60 Jahre	60 - 70 Jahre	70 - 80 Jahre	über 80 Jahre
µg/g Asche	3,9	3,0	2,4	2,0	10,0

S c h r o e d e r bringt auch eine Zusammenstellung der Nierenchromwerte nach verschiedenen geographischen Gebieten (in µg / g Asche) :

Land	Zahl der untersuchten Personen	µg / g Asche
USA	166	2,3
Alaska	2	5,4
Honululu	5	2,1
Tokio	10	2,6
Kyoto	11	1,2
Taiwan	9	6,0
Hongkong	10	4,0
Manila	4	162,0
Bankok	10	56,0
Dehli	10	9,7
Bombay	9	5,0
Cairo	3	9,0
Nigeria	19	1,0
Welkom	5	3,0
Usumbura	11	2,9
Bern	9	17,0

Für die hohen Werte in Manila und Bankok ist keine Erklärung angefügt.

Eine Zusammenstellung nach verschiedenen amerikanischen Städten bringt folgende Werte (in µg Cr / g Feuchtgewicht); Methode nach S a l t z m a n :

Stadt	µg Cr
Denver	0,04
Dallas	0,022
Miami	0,015
Seattle	0,029
Richmond	0,033
Baltimore	0,06
New York	0,09

K o c h et al. (1957) bringt Werte bei 3 verschiedenen Erkrankungen. Chromgehalt in µg / g vom Trockengewebe (Spektographische Methode) :

Erkrankungen	µg Chrom / g Trockengewebe
Lymphosarkom	4,9
Lymphosarkom + Hepatitis	6,9
Leukämie	3,7
Vergleichswert (Gesunde)	1,2

3) Chromgehalt der Leber

a) bei Gesunden

S c h r o e d e r (1961) bringt eine Zusammenstellung der Leberchromwerte nach Altersklassen, Ländern, sowie für verschiedene amerikanische Städte bei gesunden Personen.
Chromwerte nach Altersklassen (µg / g Asche)
Bestimmungsmethode nach S a l t z m a n :

Alter	0 - 45 Tage	45 Tage-10 Jahre	10 - 20 Jahre	20 - 30 Jahre	30 - 40 Jahre
µg/g Asche	17,9	16,6	4,6	2,9	1,8
Alter	40 - 50 Jahre	50 - 60 Jahre	60 - 70 Jahre	70 - 80 Jahre	über 80 Jahre
µg/g Asche	3,1	2,5	1,3	1,1	1,3

Leberchromwerte in µg / g Feuchtgewicht :

Stadt	µg Cr / g
Denver	0,030
Dallas	0,023

Stadt	µg Cr / g
Miami	0,012
Seattle	0,026
Richmond	0,024
Baltimore	0,038
New York	0,270

Durchschnittschromwerte der Leber (in µg / g Asche) in verschiedenen Ländern :

Land	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g Asche
USA	163	1,6
Alaska	1	1,5
Honululu	5	1,8
Tokio	10	3,1
Kyoto	9	2,4
Taiwan	9	3,4
Hongkong	10	0,6
Manila	4	4,8
Bankok	10	5,5
Dehli	10	4,5
Bombay	9	4,5

Land	Zahl der untersuchten Personen	µg Cr / g Asche
Cairo	2	1,2
Nigeria	17	0,47
Welkom	3	11,0
Usumbura	11	1,5
Bern	9	5,8

b) bei exponierten und erkrankten Personen

L e t t e r e r (1944) zitiert einen Leberchromwert in einem Fall von Chromkrebs mit 1,9 mg % Cr . Die Bestimmungsmethode ist nicht angegeben.

B a e t j e r gibt in einer Zusammenstellung als Leberchromwert bei Chromatarbeitern 0 - 159 Mikrogramm / 100 g Feuchtgewicht, für Gesunde einen Chromwert von 1 - 11 µg / 100 g Feuchtgewicht an.

F r i t z et al. (1960) sehen die Ursache für den erhöhten Chromwert der Leber bei Chromatarbeitern in ihrer Entgiftungsfunktion.
Chromkonzentration (in / 100 g Substanz) :

Patient	Diphenylkarbazidmethode	Polarimetrische Methode
Nr. 1	885 ; 898	

Patient	Diphenylkarbazid-methode	Polarimetrische Methode
Nr. 2	133 ; 177	
Nr. 3		1530

4) Zusammenstellung der Chromwerte in anderen Organen bei Gesunden und bei gewerblich exponierten Personen

Autor	Butt	Baetjer	
	µg Cr/g Trocken-gewebe	µg / 100 g Feucht-gewebe	
	Spektrographische Methode	normales Gewebe	Gewebe von Chromatarb.
Herz	4,0	---	0 - 20
Gehirn	5,4	0 - 4	0 - 5
Lunge	8,9	0 - 33	130 - 9,887
Milz	6,1	0 - 98	0 - 91
Pankreas	4,6	21	8 - 36
Schilddrüse	3,5	43	24 - 53
Nebenniere	3,7	0 - 41	5 - 76
Jejunum	4,1	---	---
Magen	---	0 - 5	4 - 11
Knochen	---	5	0 - 292
Muskel	---	0 - 8	0 - 19

Chromwerte in Abhängigkeit vom Alter

Chrom ist nach S c h r o e d e r (1961) in allen 6 untersuchten Organen beim Neugeborenen in sehr hohen Konzentrationen vorhanden und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Placentagewebe hatte einen höheren Chromgehalt als alle anderen Gewebe. Nach den ersten zwei Dekaden war die Chromkonzentration in allen Geweben mit Ausnahme der Lunge relativ konstant. In der Lunge nahm der Chromwert nach einem Minimum im 2.Lebensjahrzehnt auf ca. ⅓ des Wertes bei der Geburt im 5.Lebensjahrzehnt zu.

Chromwerte nach Alter in µg / g Asche :
(Methode nach S a l t z m a n)

	Lunge	Aorta	Herz	Pankreas	Milz	Testes
0 - 45 Tage	85,2	15,9	82,4	---	27,0	---
45 Tage-10 Jahre	10,1	7,0	1,7	2,6	4,1	---
10 - 20	6,8	7,0	2,1	3,4	1,6	2,1
20 - 30	8,2	4,2	3,3	2,5	1,1	1,8
30 - 40	15,6	9,1	3,8	6,5	1,7	3,1
40 - 50	31,8	4,9	6,0	2,5	1,5	3,2
50 - 60	24,2	4,2	3,7	3,6	1,8	2,3
60 - 70	21,0	4,4	3,0	3,7	3,0	3,6
70 - 80	38,0	2,6	2,9	2,9	1,9	1,1
über 80	1,1	0	0	0,9	0,3	1,0

V. Schädigungen durch Chrom und seine Verbindungen

A. Allgemeines

Die ersten toxikologischen Versuche mit Chromaten unternahm der berühmte Arzt und Chemiker C h r i s t i a n G o t t l o b G m e l i n in Tübingen 1824 an einem Hund.

Die frühesten Beobachtungen von Chromschäden bei Arbeitern waren Ulzera der Haut und die Perforation des Nasenseptums (D u n c a n 1826 , C u m i n 1827), über die bis in die jüngste Zeit immer wieder berichtet wurde.

Die ältesten Beobachtungen über Schädigungen der Atemwege durch industrielle Verwendung von Chromaten sind bei A r n e t h zusammengestellt. In homöopatisch angeordneten Selbstversuchen prüfte er die Angaben nach. Die perorale Einnahme führte zu chronischer Gastroenteritis.

Neben diesen ältesten Beobachtungen hat in neuerer Zeit die Schädigung der tieferen Luftwege durch Chrom besondere Bedeutung gefunden. Außer akuter Bronchitis, Pneumonie und Asthma bronchiale ist es vor allem der Bronchialkrebs, der zuerst in Deutschland (J o n a s 1932 , L e h m a n n 1933 , P f e i l 1935 , A l w e n s , B a l k e und J o n a s 1935) beschrieben wurde.

Den Ausführungen über die eigentlichen Chromvergiftungen seien die biologischen Auswirkungen der Chromsäure und ihren Verbindungen auf die Haut und Schleimhaut vorangestellt.

B. Ätzwirkung auf Haut und Schleimhaut

Von jeher war die starke, auf ihrer großen Oxydationskraft beruhende Ätzwirkung der Chromsäure und der Chromate bekannt (M a g e r 1953). Schon 1826/28 haben englische Ärzte beobachtet und beschrieben, daß sich bei Chromfärbearbeiten an Händen und Füßen tiefe, sich in die Haut - unter Umständen bis auf den Knochen - einfressende Geschwüre bilden können.

Wir wissen, daß diese Geschwürbildungen immer von kleinen Verletzungen der Haut ausgehen; die unverletzte gesunde Haut scheint von Chromlösungen nicht angegriffen zu werden.
Diese Chromgeschwüre sehen wie ausgestanzt aus, zeigen lackroten Grund und heilen schlecht.

Auf der Ätzwirkung beruht auch die für Chromatarbeiter typische Durchlöcherung der Nasenscheidewand, die von einer Stelle der unteren Nasenhöhle ausgeht, an der sich durch Luftwirbel der Chromstaub anreichert (M a g e r 1953).

Diese Perforation des Nasenscheidewandknorpels tritt meist schon nach wenigen Wochen Arbeit in Chromatstaub auf. Sie ist harmlos und stört weder

funktionell noch kosmetisch; bei größeren Zerstörungen des Knorpels kann die Nasenspitze herabsinken.

C. Allergisierende Wirkung durch Chrom

Chromate können auch eine allergisierende, zu Hautüberempfindlichkeit und chronischem Exzem führende Wirkung entfalten, und zwar trifft das nach neueren Erkenntnissen auf die sechswertigen Chromverbindungen, die Bichromate zu (M a g e r 1953).

Neuerdings konnten S p i e r und N a t z e l (1953) nachweisen, daß das sogenannte Maurerekzem auf Chromatwirkung, d.h. auf einem ganz geringen Chromatgehalt des Zements beruht.

D. Lungenkrebs durch Chromverbindungen

Ebenso wie auf der Haut und auf der Nasenschleimhaut muß sich die stark oxydierende Eigenschaft der Chromate auch auf den Schleimhäuten der Atmungs- und Verdauungsorgane auswirken, wenn chromathaltige Teilchen eingeatmet oder verschluckt werden.

Eingehendere Kenntnisse über die chronischen Chromatschäden innerer Organe sind uns erst etwa in den letzten 20 Jahren erwachsen. Noch 1914 stellte der Würzburger Hygieniker L e h m a n n

in seiner Monographie "Die Bedeutung der Chromate für die Gesundheit der Arbeiter" fest, daß - abgesehen von den Ätzwirkungen - hauptsächlich das Arbeiten mit trockenem Material bei Chromatarbeitern "Gesundheitsstörungen leichterer Art, wie Erkrankungen der Atemwege (Bronchitis und Asthma) und in bescheidenem Maße auch Darmkrankheiten" hervorrufen könne.

Obwohl die ersten Lungenkrebse bei Chromatarbeitern bereits 1913 in einem Alizarinbetrieb in Deutschland beobachtet wurden (P f e i l), bedurfte es beinahe weiterer 25 Jahre (1936), bevor diese berufliche Krebsgefahr ernstliche Beachtung in medizinischen Kreisen fand (A l w e n s und L o n a s ; G r o s s und K o e l s c h ; A l w e n s , B a u k e , J o n a s und G r o s s).

Es vergingen nochmals über 12 Jahre (1948), bevor ähnliche Beobachtungen über das Vorkommen von Lungenkrebsen bei amerikanischen Chromarbeitern veröffentlicht wurden (M a c h l e und G r e g o r i u s). Eine Bestätigung dieser Befunde bei englischen Chromatarbeitern wurde wiederum erst acht Jahre später (1956) berichtet (B i d s t r u p und C a s e). Fast zur gleichen Zeit (1955) erschien ein Bericht von V i g l i a n i und Z u r l o über das Vorkommen eines Lungenkrebses und eines Nasenhöhlenkrebses bei italienischen Chromatherstellern, die in einem chromaterzeugenden Betrieb beschäftigt waren.

Durch Einwirkung der Chromate kommt es in einem Teil der Fälle zu Krebsen, deren Untersuchungen (B u e s s) Anlaß gab zu chemischen Analysen der Lunge. Diese hatten folgendes Ergebnis :

1. bei Lungenkrebs : 0,95 mg % Cr in der Lunge (gravimetrische Methode)

2. spektrographische Untersuchungen ergaben weit höhere Werte (L e t t e r e r)

3. gesunde Lungen wiesen wesentlich niedrigeren Chromgehalt auf.

Die Bestimmungen regten an, den Chromgehalt auch der übrigen Organe in einem Fall von Chromkrebs zu analysieren (L e t t e r e r) :

Leber	:	1,9 mg % Cr
Niere	:	1,62mg % Cr
Knochen	:	1,0 mg % Cr

M a n u s c o und H u e p e r hatten aus diesen Ergebnissen auf gewisse Chromdepots im Körper geschlossen. Als Stationen für die Verteilung des Chroms im Organismus fanden sie :

Lunge
regionale Lymphdrüse
Haut
Haare
Thyreoidea

Nebennieren (besonders hoher Chromgehalt)

Blase (auch besonders hoher Chromgehalt)

Ein weiteres Entwicklungsstadium der Chromeinwirkung stellen die Karzinome dar, die in verschiedenen anderen Organen gefunden wurden. Betont sei hier, daß bei der Analyse dieser Karzinome auf Chrom der Tatsache Rechnung zu tragen ist, daß D i n g w a l l spektrographisch bereits kleinste Mengen Chrom in Tumoren anderer Genese nachgewiesen hat :

0,01 - 0,25 mg % Chrom

M a c h l e und G r e g o r i u s (1948) untersuchten Arbeiter der Chromatindustrie an der Ostküste der USA und fanden eine doppelt so hohe Mortalität der Chromatarbeiter an Bronchialkrebs als bei vergleichbaren anderen Bevölkerungsgruppen.

H u e p e r fand als bevorzugten Sitz der Chromatkrebse

<u>gesichert</u> : Lunge
Nasenhöhle

<u>verdächtig</u>: Magen
Larynx
Nasennebenhöhlen

Die Gesamtzahl industrieller Chromatkrebse der Respirationsorgane umfaßt augenblicklich ca. :

200 Lungenkrebse (Spannagel; Gafafer; Manusco und Hueper; Baetjer; Bindstrup und Case)

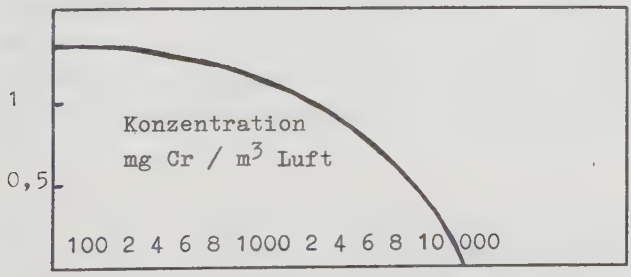
4 Nasenhöhlenkrebse (Newman; Fischer-Wasels; Spannagel; Goldblatt und Wagstaff)

1 Nasenscheidewandkrebs (Vigliani) und einige Karzinome benachbarter Organe (Kehlkopf, Speiseröhre, Rachen).

Bourne und Ruschin erkannten die sehr hohe karzinogene Potenz von Chromverbindungen, da selbst bei Arbeitern in benachbarten, nicht chromverarbeitenden Fabriken noch Karzinome auftraten.

Sie stellten eine deutliche Luftverunreinigung durch Chrom und seine Verbindungen in der Umgebung einer Chromatfabrik fest.

Chromgehalt der Luft in der Umgebung einer Chromatfabrik:



Entfernung in Fuß von der Chromquelle

E. Untersuchungen über Lungenkrebs in Beziehung zu Alter, Dauer der Einwirkung und Zeitspanne zwischen Beginn der Exposition und Beginn der Erkrankung (B a e t j e r 1950).

Eingehende Untersuchungen von B a e t j e r (1950) ergaben folgende Ergebnisse bezüglich Altersverteilung, Dauer der Anstellung und Zeitspanne bis zum Auftreten von Lungenkrebs:

a) Altersverteilung bei Lungenkrebsfällen

	Fälle in der			
	Chromaterzeugenden Industrie		Chromfarbenindustrie	
Alter (Jahre)	Deutschland	USA	Deutschland	Total
25-29	1	..	..	1
30-34	1	2	1	4
35-39	2	4	4	11
40-44	2	5	2	9
45-49	5	8	1	14
50-54	5	11	..	15
55-59	8	8	1	17
60-64	10	9	1	20
65-69	3	2	..	5
70-74	1	1	..	2
Fälle insgesamt :	38	50	10	98
Durchschnittsalter:	54 Jahre	52 Jahre	43 Jahre	52 Jahre

Die Dauer der Einwirkung von Chromaten, d.h. die Zeitspanne der Arbeit in der Chromatindustrie variiert stark in den einzelnen Fällen. Die kürzeste Periode betrug 4, die längste 47 Jahre.

b) Dauer der Anstellung in der Chromatindustrie:

	Fälle in der		
	Chromaterzeugenden Industrie		Chromfarbenindustrie
	Deutschland	USA	Deutschland
Jahre	..	..	..
0-5	2	1	..
6-10	6	11	4
11-15	7	15	3
16-20	2	10	2
21-25	7	6	1
26-30	3	4	..
31-35	8	..	..
36-40	3	..	..
41-45	1	1	..
46-50	..	1	..
Durchschnittsdauer :	22 Jahre	16 Jahre	12 Jahre

c) Zeitdauer zwischen Beginn der Arbeit im Chromatbetrieb und dem Beginn der Erkrankung:

	Fälle in der		
	Chromaterzeugenden Industrie		Chromfarbenindustrie
	Deutschland	USA	Deutschland
Jahre	..	..	..
0-5	..	1	..
6-10	3	11	1
11-15	5	13	2
16-20	3	10	3
21-25	6	7	1
26-30	7	4	..
31-35	3	1	..
36-40	12	..	..
41-45	..	1	..
46-50	..	1	..
Durchschnittsdauer :	27 Jahre	17 Jahre	15 Jahre

Aus diesen Tabellen geht die der Exposition parallel verlaufende Lungenkrebsanfälligkeit hervor.

P f e i l s t i c k e r (1965) untersuchte emissionsspektralanalytisch Lungen mit Lungenkarzinom. Fast immer wies der Tumor kleinere Gehalte an Spurenelementen auf als das Gewebe in der Umgebung des Tumors.

Die Gehalte gesunder Lungen lagen entweder dazwischen oder darüber.

Dieser geringe Gehalt der Tumoren an Spurenelementen hatte schon O l s o n , H e g g e n und E d w a r d s festgestellt.

Untersucht wurden

1. der eigentliche Tumor (11 Proben)
2. das noch gesunde Gewebe in der Umgebung des Tumors (31 Proben) in 10 Fällen von Lungentumor
3. zum Vergleich 10 Lungen von tumorfreien Fällen.

Spurenelement in formolfixierten Lungen (Werte in µg Cr / g Gewebe = ppm)

Tabelle 1 :

	Lungen mit Lungen-Ca		Lungen ohne Ca
	Geschwulst	gesundes Gewebe in der Umgebung	
Cr	0,29	0,76	0,24

Verhältnis von Cr-Gehalt karzinomerkrankter Lungen, bezogen auf die Gehalte der Vergleichslungen ohne Karzinom.

Tabelle 2 :

	Geschwulst	gesundes Gewebe	Lunge ohne Ca
Cr	1,2	3,2	1

Die Mittelwerte der 3 Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.
Sie beziehen sich auf Formolfixiertes Gewebe.

Als Vergleichswert sei der neuerdings von S p a n n a g e l ermittelte Durchschnitts-Chromgehalt gesunder Lungen in der Größenordnung von

70 - 100 γ %

als Erfahrungswert aufgrund zahlreicher chemisch-analytischer Untersuchungen erwähnt.

S p a n n a g e l veraschte ferner Gewebe aus dem Tumorbereich der exstirpierten Lunge und untersuchte es spektrographisch.

4 unabhängig voneinander vorgenommene quantitative Spektralanalysen der verdächtigen Lunge ergaben übereinstimmend 1,5 % Chrom, bezogen auf die Asche, d.h.

8,05 mg % - 10,51 mg %

des in Formel fixierten Lungengewebes.

Der von S p a n n a g e l (1951) anhand kolorimetrisch-chemischer Analysen angegebene Chromgehalt von Chromkrebslungen liegt zwischen

200 γ % - 4 mg % .

Demgegenüber erscheinen die spektrographisch ermittelten Werte zwischen 8,05 und 10,51 mg % sehr hoch.

Die unterschiedlichen Werte glaubt A s a n g in der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden suchen zu müssen.

Soweit man einen Zusammenhang von Spurenelementen und Karzinom für möglich hält, geschieht es meist in dem Sinn, daß man die Krankheit auf eine Schädigung des Organismus durch eine zu große Menge eines Spurenelements zurückführt, die der Körper aus der Luft oder mit der Nahrung aufgenommen hat (P f e i l s t i c k e r).

Chrom gilt nur in der Chromatstufe als krebserregend (P f e i l s t i c k e r).

Abschließend sei noch erwähnt, daß an den Ätzstellen der Haut und Schleimhäute der oberen Luftwege durch Chromverbindungen mit verschwindenden Außnahmen nie Krebse gefunden worden sind (B u e s s).

F. Vergiftungen durch perorale Aufnahme von Chromverbindungen

1) Giftige Chromverbindungen

Metallisches Chrom ist wegen seiner Schwerlöslichkeit vollkommen ungefährlich (M o e s c h i n).

Nach V i r o n sind alle löslichen Chromverbindungen oder solche, die im Organismus in lösliche übergehen, mehr oder weniger giftig.

Die Salze der Chromsäure sind nach P a n d e r etwa 100 mal giftiger als diejenigen der Chromoxyde.

Von besonderem Interesse sind auch die Chromoxydsalze, die stets eine chronische Vergiftung verursachen.

Unter den Vergiftungen durch Chrom dominieren diejenigen, die durch perorale Aufnahme der toxischen Verbindungen verursacht werden.

2) Toxizität und letale Dosis

Akute, tödliche Vergiftungen treten nach F ü h n e r , W i r t h und H e c h t unter tiefgreifender Ätzwirkung schon nach 1 - 2 g Chromsäure oder 6 - 8 g Kaliumbichromat ein, wobei aus diesen Lösungen durch Reduktion grünes Chromoxyd entsteht.

L e s c h k e führte einen Patienten an, bei dem es bereits nach 0,5 g Kaliumbichromat zu schweren Vergiftungserscheinungen kam.

K u h l e , S c h e i b e und B e r n t beschreiben den Tod eines zwölfjährigen Jungen nach oraler Aufnahme von 1 g Kaliumbichromat.

Wird Trinkwasser mit 134 ppm Cr (III) über 2 - 3 Monate verwendet, so entstehen Leber- und Nierenschäden (G r o s s e , A l l e r 1946).

Die höchste Konzentration, bei der noch keine toxische Wirkung (Erbrechen) beobachtet wird, liegt unter 15,0 ppm Cr (III) in der Nahrung (D e c k e r 1956).

Chromat wird per os stärker resorbiert als Cr (III). Allerdings wird im Magen - Darm - Kanal Cr (VI) z.T. zu Cr (III) reduziert. Cr (III) akkumuliert hauptsächlich in der Leber und Milz (M a c k e n - z i e 1959).

Über den Wirkungsmechanismus der sehr giftigen Verbindungen des 6-wertigen Chroms besteht noch keine völlige Klarheit.

Nach M o e s c h l i n soll die Giftigkeit der Chromsäure ($Cr\ O_3$) vorwiegend auf ihrer Säurewirkung, die der Alkalidichromate vorwiegend auf ihrer stark oxydierenden Wirkung beruhen.

Beides sind Eiweißfällungsmittel und daher allgemeine Zellgifte (H e y r o t h).

3) Allgemeine Symptomatologie

Die akute Vergiftung nach peroraler Aufnahme der Chromsäure und ihrer Salze, den Chromaten, ist durch heftige Reizung des Magens und Darms charakterisiert (v o n H o f m a n n - H a b e r d a ; M u e l l e r ;

K r i e g e r), sodaß geradezu eine Choleraform der Chromsäurevergiftung beschrieben wurde (J a k s c h). Das Erbrochene kann gelb, bei Kontakt mit leicht oxydierbaren organischen Substanzen blaugrün oder grün sein.

Die Chromate können sehr schnell resorbiert und auch schnell ausgeschieden werden, wobei es zu schweren Nierenschädigungen kommen kann, vorwiegend mit einer Nekrotisierung des Harnkanälchenepithels (K a b i e r - s k e 1880).

Durch Ausscheidung des Chroms sollen auch schwerste Entzündungen der Darmschleimhaut eintreten können.

Ferner wurden Ätzwirkungen in der Speiseröhre und im Magen beschrieben.

Im oberen Dünndarm fanden sich gelegentlich mehlsuppenartige Massen, im tieferen Dünndarm und im Dickdarm bestand eine starke Rötung der Schleimhaut, die nur noch Reste des abgelösten Epithels erkennen ließ.

Ob man die schädliche Wirkung der Chromate auf den Organismus als Störung des Stoffwechsels und des Chemismus einiger Organe auffassen will oder entsprechend der Hypothese von F a b r e Hypophysenveränderungen als Grundursache des Vergiftungsbildes anzusehen hat, ist noch nicht eindeutig geklärt.

Man darf aber mit J e t t e r annehmen, daß nach Einwirkung von Chromverbindungen sowohl lokale Erscheinungen, als auch Zeichen einer Systemvergiftung (nach Resorption dieser Verbindungen) zu berücksichtigen sind.

Aus den Feststellungen von R a b b e n o ,
O . E i c h l e r und zuletzt E s s e r geht hervor,
daß die Chromatvergiftung praktisch durch folgende
Symptomatologie charakterisiert ist:

1. Magen - Darmerscheinungen (Erbrechen z.T. gelb, orange oder grünlich gefärbte Masse; Leibschmerzen).

2. Erscheinungen von seiten des ZNS (erweiterte, z.T. nicht reagierende Pupillen, Benommenheit, Unruhe, Sopor, z.T. verwirrte Reden, Krämpfe - z.T. beschränkt auf Waden- , Gesäß- und Kaumuskulatur; seltener Erregungszustände).

3. Nierenschädigung, z.T. in ein urämisches Krankheitsbild übergehend.

Daß die örtlichen Erscheinungen der Chromsäurevergiftung besonders stark sein müssen, geht daraus hervor, daß hier nicht nur die Anionenwirkung der Chromsäure, sondern auch die Wasserstoffionenkonzentration und die dadurch verursachte Gewebsschädigung im Sinne einer Koagulationsnekrose eine besondere Rolle spielt (E i c h - l e r).

Bei Vergiftungen mit Kaliumbichromat spielt dieser Mechanismus keine so große Rolle, selbst wenn H e y - r o t h Chromate und Bichromate als Eiweißfällungsmittel charakterisiert. Hier liegt bestenfalls eine örtliche Reizung vor (K u h l e , S c h e i b e , B e r n t). Im Vordergrund der Symptomatik steht die Anionenwirkung des Bichromats. Die zentralen

Symptome und die Krämpfe werden durch Schädigungen gewisser Zellfunktionen durch das Chromation verursacht.

Pathologisch - anatomisch finden sich nach oraler Einnahme von Chromverbindungen charakteristische Befunde:

Blut

Polyglobulie und Leukozytose als Ausdruck einer Exsiccose. Das Auftreten von Jugendformen und der baldige Übergang in Anämie spricht für eine toxische Knochenmarksreizung (B r i e g e r). Die Markschädigung soll dabei nicht nur durch die Urämie, sondern auch durch eine direkte Chromeinwirkung verursacht werden.

Leber

Über Leberschäden berichtet P a s c a l e . Er stellte Hepatomegalie ohne Gelbsucht bei einer akuten Vergiftung fest; fettige Degeneration der Leber bei akuter und chronischer Vergiftung. Im Gehirn finden sich perivaskuläre Infiltrate und Ganglienzellnekrosen.

Nieren

An den Nieren finden sich an den Glomeruli leichte Verdickungen des parietalen Kapselblattes. Es ist eine Frage der Giftkonzentration, ob rein tubuläre Nekrosen oder ob zusätzlich glomeruläre Schäden auftreten. Zu dieser Erkenntnis kam S t a e m m l e r .

4) Therapie

Zur medikamentösen Therapie der akuten Chromvergiftung werden von M o e s c h l i n (1959) Versenate als wirksamste Substanzen empfohlen. Das sind Salze der Äthylendiamin - tetraessigsäure, vom englischen Namen abgeleitet auch EDTA bezeichnet.

Nach chemischen Versuchen und Untersuchungen von Z i l z gehen Versenate aber mit 6- wertigem Chrom keine Komplexe ein. Ebenfalls findet mit 3- wertigem Chrom bei physiologischem p_H und Körpertemperatur in vitro keine meßbare Komplexbildung statt.

Tierversuche von G l o x h u b e r (1960) ließen bei Mäusen, die mit Natriumdichromat vergiftet wurden, keine Beeinflussung der dosis letalis durch Versenat erkennen.

Nach Beobachtungen von F o r e m a n (1956); M o e s c h l i n (1957); S c h w e r d und W e i n i g (1958) soll nur 20 mg / kg Körpergewicht gegeben werden, da Versenat in höheren Dosen eine nephrotoxische Wirkung aufweist. Bei Chromvergiftung mit ihrer ausgesprochenen Nierenschädigung können aber selbst niedrige Dosen einen zusätzlich ungünstigen Einfluß auf die Nieren haben.

In letzter Zeit ist zur Behandlung von Vergiftungen die extrakorporale Dialyse empfohlen worden, um das schädigende Agens rasch aus dem Körper zu entfernen (F r i t z , B ö h m , B u n t r u und L ö w e n).

Über die erste gelungene Haemodialyse nach akuter Chromsäurevergiftung berichten F r i s t e d t , L i n d q u i s t , S c h ü t z und Ö v r u m (1965).

G. Akute tödliche Vergiftungen durch Chromverbindungen

Im folgenden Kapitel sollen einige akute, tödlich verlaufende Vergiftungsfälle aufgeführt werden. Kuhle, Scheibe und Bernt (1958) berichten über eine Vergiftung, bei der Kaliumbichromat von einem Kind oral aufgenommen wurde.

Fall 1: Ein 12- jähriger Junge nahm ein bohnengroßes Stück Kaliumbichromat "gegen Kopfschmerzen" ein. Bald darauf traten heftiges Erbrechen und zunehmende Magenschmerzen ein. Reichlich eingeflößte Milch wurde sofort wieder erbrochen. Nach ca. 2 - 3 Stunden wurden die Schmerzen unerträglich. Darauf erfolgte dann die Einlieferung in das Krankenhaus. Über Beschwerden klagte der Junge dann nicht mehr.

Bei der Aufnahme war das Allgemeinbefinden erheblich gestört. Der Junge war sehr schläfrig, aber leicht weckbar. Seine Hautfarbe wies eine grau - blasse Färbung auf und die sichtbaren Schleimhäute waren ebenfalls blaß. Das Sensorium war frei, die Orientierung gut und die Antworten sinngerecht. Die Pupillen waren etwas unter mittelweit, auf Lichteinfall und Konvergenz reagierten sie prompt. Der Rachenring wies eine leichte Rötung auf, ohne jedoch Reizerscheinungen sichtbar werden zu lassen. Die Zunge war feucht und weißlich belegt. Am Hals konnte man beiderseits die Kieferwinkellymphknoten tasten.

Der Puls betrug ca. 80 pro Minute, die Herztöne waren rein und die Milz und Leber nicht tastbar. Die Eigenreflexe zeigten sich sehr lebhaft, der PSR war besonders verbreitert und beide ASR zeigten klonische Nachzuckungen.
Therapeutisch wurden anfangs Analeptica i.v. und nach Besserung des Kreislaufes subcutan in regelmäßigen Abständen verabfolgt. Die Magenspülung wurde wegen des starken Brechreizes erst nach 1/4 mg Atropingabe durchgeführt. Daraufhin wurde dem Jungen teelöffelweise Kohle - und Magnesiausta - Aufschwemmungen eingeflößt und anschließend bei zunehmendem Durst reichlich Tee zum Trinken gegeben. Intravenös bekam er außerdem 0,07g Dithioglyzerin.
Der Zustand des Jungen war nach ca. 9 Stunden recht gut. Er fühlte sich einigermaßen wohl. Der Brechreiz war verschwunden. Jedoch etwa 12 Stunden nach Aufnahme des Bichromates wird das Kind unruhig, die Sprache wird verwaschen, die Augen jetzt haloniert, der Puls wird kleiner bei nur mäßiger Füllung und zusehends tritt eine Zyanose ein. Die Pupillen werden weit (Atropin?) und die PSR sind nicht mehr und die ASR nur noch schwach auslösbar. Weiterer Verlauf fondroyant, Delirium, Schwindelgefühl sowie Halluzinationen. In der Agonie tritt Nackensteife bei allgemeiner Tonusherabsetzung ein, sowie frustrane Atemexkursionen und Incontinentia recti und vesicae.
13 Std. nach Giftaufnahme : Exitus letalis.

Die gerichtliche Leicheneröffnung ergab folgenden Befund:
Angedeutet gelbstichige Hautfarbe.
Weiche Hirnhäute etwas erhöhter Blutgehalt.
Leichte Abplattung der Hirnwindungen.
Schleimhaut und Speiseröhre glatt, nicht verfärbt, frei von Ätzspuren.
In den Lichtungen und den abgehenden Hauptbronchien wenig weißlicher Schaum.
Lungen in den abhängigen Partien blutreich, schwer, in den vorderen Partien von erhöhtem Luftgehalt, sehr blutarm.
Leberkonsistenz unauffällig.
Blutgehalt der Nieren nicht wesentlich vermehrt. Zeichnung der Rinde etwas undeutlich.
Schleimhaut des Magens mit sehr deutlich hervortretendem Faltenrelief, im ganzen etwas aufgelockert, grau - rötlich mit einem Stich ins gelbliche gefärbt.
Mageninhalt schmutzig olivenfarben, z.T. bräunlich.
Schleimhaut des Dünndarms ebenfalls aufgelockert, Faltenrelief ungewöhnlich deutlich hervortretend, vor allem die Höhe der Falten zeigte eine leicht graurötliche, z.T. blaßgelbliche Verfärbung.

Es waren bei der Sektion somit keine außergewöhnlichen Befunde zu erheben. Die spärlichen Zeichen zentralen Todes konnten durch eine Vergiftung verursacht sein. Typische Veränderungen, die für ein bestimmtes Gift sprechen, wurden nicht gefunden.

Auch auf morphologischem Wege konnte kein Anhalt für die Aufnahme irgend eines bestimmten Giftstoffes gefunden werden.
Die quantitative Chrombestimmung wurde auf polarographischem Wege durchgeführt:

1.	Blut	0,60 mg - %
2.	Leber	1,530 mg - %
3.	Niere	1,735 mg - %
4.	Muskel	0,234 mg - %
5.	Gehirn	0,064 mg - %

F r i t z , L ö w e n , B ö h m und B u n t r u beschreiben 2 Fälle von tödlich verlaufenden Verätzungen mit Alkalidichromatlösung:

Fall 2: Ein 44 - jähriger Chemiearbeiter (A.T.) wurde bei einem Betriebsunfall mit 90-100° heißer 50% iger Kaliumdichromatlösung übergossen. Es kam zu Verbrennungen an insgesamt 10 % der Körperoberfläche. Der Verletzte wurde teilweise entkleidet und ¼ - ½ Std. nach dem Unfall in der Werksambulanz gebadet.
Nach Aufnahme in der chirurgischen Klinik wurden Hautnekrosen abgetragen, die Wunden mit Tetramycinsalbe versorgt und anschließend Traubenzucker -, Vitamin -, Hydrocortison -, und Supracillininfusionen gegeben.
4 Stunden nach dem Unfall kam es für einige Stunden zu blutigem Erbrechen und wäßrig - haemorrhagischen Durchfällen. Am 2. Krankheitstag trat bei relativem Wohlbefinden Oligurie auf, am 3. Krankheitstag Übergang in Anurie, sowie rascher Rest - N - Anstieg.

Außerdem stellte sich eine Conjunctivitis, uraemischer Foetor, Tachykardie um 100, sowie ein leichter Druckschmerz in den Nierenlagern und eine Lebervergrößerung um 1/2 Querfinger ein. Eine intestinale Perfusion am 6.Krankheitstag und eine extrakorporale Dialyse am 8.Tag erzielten eine Normalisierung der Elektrolytverschiebungen und den Rückgang des Rest - N.

Trotzdem nahm die Verwirrtheit des Patienten zu, ebenso häuften sich die Krampfanfälle und das Muskelzucken nahm ebenfalls zu.

Am 9.Tag verstarb der Patient in einem besonders schweren Krampfanfall.

Die Sektion ergab kleinfleckige Blutungen an der Pleura und in den Harnwegen, einen unauffälligen Magen - Darm - Trakt, Ödem des Gehirns mit anämischer Fleckung der Stauungsganglien, Ödem und Hypostase der Lungen, schlaffe Erweiterung des Herzens, unregelmäßige Blutverteilung des Herzens, unregelmäßige Blutverteilung der Leber, nekrotisierende Nephrose.

Histologisch zeigten sich als wesentliche Befunde eine schwere nekrotisierende Glomerulonephrose mit serös zelliger interstitieller Nephritis, mäßiger Purpura renalis, und spärlicher Verkalkung der Tubulusepithelien, nur wenigen Regeneraten. Geringe serös - zellige Meningo - Encephalitis. Fleckförmige Ausfallsherde in der Nebennierenrinde und fast adenomatöse Hyperplasie der basophilen Zellen in der Adenohypophyse. Nur ganz vereinzelt lockere zellige Infiltrate perivasal

im Herzmuskel. Keine Zellnekrosen in der Leber.

Fall 3: Patient K.v.W., 33 Jahre alt, wurde bei einem Betriebsunfall von 95 - 98° heißer, 50 %-iger Lösung eines Natriummonontriumdichromatgemisches überschüttet. Insgesamt wurde 40 - 50 % der Körperoberfläche geschädigt.
Der Patient wurde sofort in einer Sprungwanne gebadet, entkleidet und in die chirurgische Klinik gebracht.
Am darauffolgenden Tag äußerte er zwar, noch erträgliche Schmerzen zu haben, ansonsten waren aber keine Beschwerden festzustellen.
An Nacken, Rücken, Oberarmen und Waden wies er Verbrennungen I. - II. Grades auf, mit Fieber von 39,6° und einer Tachykardie um 100.
Der Blutdruck betrug 100/70 mm Hg. Sein Blutbild zeigte eine Polyglobulie sowie Leukozytose von über 19 000 mit Linksverschiebung und einigen Jugendformen; demnach bereits Nierenschädigung.
Die Urinmenge war noch ausreichend und das spez. Gewicht hoch.
Die nekrotisierenden Wundflächen wurden mit Versenatlösung abfrottiert.
Bald boten zunächst nur die oberflächlichen Brandwunden das Bild einer Verbrennung II. - III. Grades. Dazu kam eine Zyanose; Methämoglobin war jedoch nicht nachweisbar.
Der Patient erbrach ohne Blutbeimengung. Am 5. und 6. Krankheitstag trat eine zunehmende Kreislaufschwäche ein. Am 5. Tag war sie kaum mehr beherrschbar; der Puls betrug ständig 120 - 160 und der Blutdruck stieg bis auf 155/95 mm Hg,

fiel dann jedoch kontinuierlich ab. Ebenfalls am 5. Krankheitstag setzten neurologische Veränderungen ein: Blitzartige Zuckungen in den Gliedmaßen, Reflexsteigerungen, Verwirrtheit und Grimassenschneiden. Am 7. Krankheitstag kam eine Anurie mit Blutdruckabfall auf systolisch 45 mm Hg dazu und etwas später trat dann der Tod im Kollaps ein.

Die Sektion ergab makroskopisch ein Lungen - und Hirnödem sowie Zyanose von Nieren und Leber.

Mikroskopisch finden sich schwerste Veränderungen in den Nieren. Glomerulusschlingen stark blutgefüllt, Kapselraum ist leer. Epithel vieler Tubuli contorti 1.Ordnung vollkommen nekrotisch und erfüllt als eine schollig zusammengebackene Masse den von der intakten Basalmembran umgrenzten Raum. Schollige Massen und Eiweißzylinder erfüllen die Lichtung zahlreicher Kanälchen in Rinde und Mark. Kapillaren des Zwischengewebes sind stark erweitert und prall mit roten Blutkörperchen erfüllt.

Laborwerte Patient K.v.W.

Krankheitstag	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Millionen Erythrozyten		6,00	5,25	4,98	4,40	3,70
Leukozyten		19400	19800	18400	14600	10600
Rest-N (mg-%)		84,3		131,0	131,6	112,0
Urinmenge		650	900	1000	230	40
Chrom im Urin (µg / 24 Std.)				1050	198	42
Chromkonzentration im Urin (µg/l)	5450			1050	860	1040

<u>Chromkonzentration (in γ / 100g Substanz). Photometrische Bestimmung als Diphenylkarbazid - Farbkomplex.</u>

Patient	A.T.	K.v.W.
<u>intravital</u>		
Blut		
3.		394 ; 416
5.	300	234
6.	198 ; 208	218 ; 222
8.	200 ; 216	

Patient	A.T.	K.v.W.
postmortal		
Nierenrinde	1277 ; 1328	670 ; 770
Nierenmark	1068 ; 1149	288 ; 437
Milz	955 ; 1162	422
Leber	885 ; 898	133 ; 177
Lunge	836 ; 861	390 ; 390
Haut(verbrannt)	616 ; 690	
Knochen	480 ; 1129	etwa 50
Schilddrüse	473 ; 488	176 ; 200
Herz	248 ; 252	74 ; 79
Galle	226 ; 256	
Nebenniere		162
Muskel	115 ; 138	42 ; 51
Pankreas		125
Mageninhalt	108 ; 114	
Magen		88 ; 89
Hoden		100 ; 107
Haut(unverbr.)		81 ; 106
Gehirn(Rinde)	29 ; 34	28 ; 33
Gehirn(Mark)	27 ; 33	22 ; 27

H. Akute Vergiftung durch Chromsäure mit akutem Nierenschaden und Behandlung mit Haemodialyse

Die erste nicht tödlich verlaufende akute Chromsäurevergiftung nach Einnahme einer sonst tödlichen Dosis - die eingenommene Menge war ein Mund voll Chromsäure (300g per Liter Flüssigkeit) - wird aus Schweden berichtet (1965).

F r i s t e d t , L i n d q u i s t , S c h ü t z und O v r u m berichten von einem Arbeiter einer chemischen Fabrik, der beim Reinigen eines Behälters über einen Schlauch Chromsäure ansaugte. Nach dem Hinunterschlucken spülte er sofort seinen Mund mit Wasser. Nach 5 Minuten erbrach er gelbe Flüssigkeit, Milch wurde ebenfalls sofort wieder erbrochen.

Im Krankenhaus wurde Natriumbikarbonat eingeflößt. Nach einer Stunde traten brennende Schmerzen im Epipharynz und hinter dem Sternum auf.

Das Erbrechen dauerte mit Unterbrechungen 24 Stunden an, und retrosternale Schmerzen und kurze Schmerzattacken im oberen Bauchraum klangen erst nach 2 Tagen ab. Dazu kamen zahlreiche, kurz andauernde Diarrhoen (ca. 31 während der ersten Tage) bis zum 5.Tag.

Der Patient fühlte sich müde, hatte jedoch keine Krämpfe oder Anzeichen eines Schocks. Die Temperatur war anfangs hoch.

Eine Verdickung der Magenschleimhaut wurde röntgenologisch festgestellt.

Nahrung wurde die ersten 9 Tage nicht verabreicht wegen der Gefahr einer Oesophagusperforation.

Der Patient erhielt 2 Tage lang 1 800 mg Dimercaprol (BAL) intramuskulär, verteilt auf 6 Dosen. Er erhielt daneben 1g Calcium-Sandoz in einer 10 %igen Lösung intravenös 5mal am Tage während der ersten 48 Stunden.

Während der ersten 24 Stunden wurden 700 ml Urin ausgeschieden, mit Protein und einem Überschuß an weißen, jedoch nur wenigen roten Blutkörperchen.

Obwohl 5 l Flüssigkeit in den ersten 2 Tagen eingenommen wurde, verringerte sich die Ausscheidung rapide zur Anurie, die 16 Tage andauerte. Der Patient wurde deswegen in eine Nierenklinik eingeliefert, wo Haemodialysen am 7., 10. und 12. Tag nach der Vergiftung durchgeführt wurden. Die Urinabscheidung nahm dann schrittweise wieder zu, und hatte sich 3 Wochen später wieder normalisiert.

Eine geringe mikroskopisch nachweisbare Haematurie wurde noch nach 3 Monaten beobachtet.

Gelbsucht trat 2 Tage nach der Aufnahme auf und hatte am 9. Tag ihren Höhepunkt.

Eine haemorrhagische Diathese dauerte vom 8. bis zum 10. Tag an, mit Epistaxis, Haematemesis, Konjunktivalblutung. Thrombozytenzahl : 66 000 /mm^3.

Es kam zu einer Anaemie. Die Erythrozyten verringerten sich von 5,1 Mill. auf ein Minimum von 1,6 Mill./mm^3 am 33.Tag. Der Kontrolltest ergab nach 3 Monaten : 4,7 Mill./ Erythrozyten.

Das EKG blieb normal, das EEG zeigte nach 1 Monat eine kleine unspezivische Abnormität, die später wieder verschwand.

Der Patient wurde nach 6 Wochen entlassen und nahm seine Arbeit symptomfrei nach weiteren 7 Wochen wieder auf.

<u>Chromkonzentration im Blut, Urin und Dialyseflüssigkeit.</u>
Der Blutchromspiegel wurde nach der Methode von U r o n e und A n d e r s bestimmt, der Chromspiegel im Urin und in der Dialyseflüssigkeit nach der Methode von S a l z m a n n .

Der Blutchromspiegel wurde vom 7. Tag an gemessen. Der Chromwert war in den Blutkörperchen 3 - 5 mal höher als im Serum.

Der Blut-Chromwert fiel von 0,195 auf 0,135 mg / 100g während der 3.Dialyse.
Am 100.Tag waren noch 0,005 mg Cr / 100 g Blut.

In den geringen Urinmengen zwischen dem 7. und 8. Tag und auch 9. Tag lag der Chromwert zwischen 7 - 9 mg /l. Er betrug zu Beginn des Polyuriestadiums 2 mg /l und zeigte dann eine fortschreitende Verringerung. Eine grobe Schätzung der totalen Chromausscheidung im Urin zwischen dem dem 7. und 40. Tag gibt einen Wert von 30 - 35 mg.

Beim Kontrolltest am 100.Tag enthielt der Urin 0,13 mg Cr /l.

I. Mordversuche mit Chromverbindungen

Über den bisher einzigen bekannten Mord mit Kaliumbichromat berichtet M i t a (1936). Eine Frau erhält abends eine Oblate mit Kaliumbichromat. Der Tod trat am nächsten Morgen ein.

Bei einem Mordversuch wurden einem Mädchen von seinem Liebhaber längere Zeit hindurch Kaliumbichromat in Speisen und Getränken gegeben. Es erkrankt mehrfach, bleibt jedoch am Leben, da die Giftmengen nicht tödlich sind (M i - t a). Nähere Angaben fehlen.

J. Abtreibung mit Chromverbindungen

H e d r é n (1936) berichtet, daß Kaliumbichromat in der Zeit von 1855 bis 1903 11mal zum Zweck der Abtreibung genommen wurde. Alle elf Frauen starben.

Im Fall S c h r a d e r (1936) starb ein 24-jähriges Mädchen innerhalb 24 Stunden an einer unbekannten Menge chromsauren Kaliums.

VI. Diskussion und Zusammenfassung

Am Anfang der Arbeit wurde nach einem historischen Rückblick über Kenntnisse der gesundheitsschädigenden Wirkungen, physikalische und chemische Eigenschaften und über die technologische Bedeutung des Chroms und seiner Verbindungen berichtet.

Anschließend folgte eine tabellarische Zusammenstellung des Chromgehaltes der verschiedenen Nahrungsmittel.

Die folgende Zusammenstellung des Chromgehaltes von Blut, Urin und der verschiedenen Organe zeigt das wachsende Interesse an der Bedeutung dieses Spurenelementes.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Chromkonzentration im Blut und Urin lassen folgende Aussage zu:

Der normale Chromgehalt des Blutes beträgt 2,65 µg Cr / 100 g Blut mit einer Streubreite von 1,28 - 5,54 µg.
Plasma enthält 2,2 µg Cr / 100 ml Plasma; die Streubreite hat einen Wert von 0,7 - 5,2 µg.
Als Normalwert für Serum gilt 0,017 - 0,052 µg Cr.

Eine Erhöhung des Blutchromspiegels mit zum Teil recht erheblichem Ausmaß findet sich bei gewerblicher Exposition. So finden sich bei Arbeitern der Chromindustrie Werte von 2,02 - 32,7 µg Cr / 100 g Blut, in einem Falle 580 µg. Für Plasma werden Chromwerte bis 3,9 µg Cr / 100 g Blut angegeben.

Für die Erythrozyten beträgt der Normalwert 0,005 - 0,041 µg / g, der Durchschnittswert 0,022 µg, während für Chromarbeiter 3,0 - 14,0 µg Cr / 100 g Blut angegeben sind.

Eine Abhängigkeit des Chromgehalts von Plasma und Erythrozyten von Alter, Geschlecht und Rasse läßt sich nicht signifikant feststellen.

Die Chromausscheidung im Urin beträgt bei gesunden Personen im Durchschnitt 4,0 µg Cr / l Urin, mit einer Streuweite von 1,8 - 11,0 µg / l, während für Personen der Chromindustrie Werte bis 832 µg angegeben sind bei einem Durchschnittswert von 78,2 µg / l.

Ausführlich sind weiterhin die Normalwerte von Chrom in den einzelnen Organen sowie Werte bei exponierten Personen beschrieben, die in der folgenden Tabelle noch einmal gegenübergestellt werden:

Chromgehalt in µg Cr

Organ	gesundes Gewebe		Gewebe von Chromatarbeitern
	µg Cr/g Trockengewebe		µg / 100g Feuchtgewebe
Herz	4,0	---	0 - 20
Gehirn	5,4	0 - 4	0 - 5
Lunge	8,9	0 - 33	9,887
Milz	6,1	0 - 98	0 - 91

Organ	gesundes Gewebe		Gewebe von Chromatarbeitern
	µg Cr/g Trockengewebe		µg / 100g Feuchtgewebe
Pankreas	4,6	21	8 - 36
Schilddrüse	3,5	43	24 - 53
Nebenniere	3,7	0 - 41	5 - 76
Jejunum	4,1	---	---
Magen	---	0 - 5	4 - 11
Knochen	---	5	0 - 292
Muskel	---	0 - 8	0 - 19

Auffallend ist der hohe Chromgehalt bei Neugeborenen, der bis zum 10. Lebensjahr rapide abnimmt und dann nur noch kleinen Schwankungen unterliegt.

Als Chromgehalt der Nieren dürfen ebenfalls wieder nach Maximalwerten bei Neugeborenen - Werte zwischen 2,0 - 17,0 µg / g Asche angenommen werden.

Für die Leber gelten Normal-Werte zwischen 1,1 - 4,6 µg / g Asche (ohne Berücksichtigung der Werte bei Neugeborenen). Die erhöhten Werte bei Chromarbeitern werden auf die Entgiftungsfunktion der Leber zurückgeführt.

Als wichtigste Schäden durch Chromverbindungen gelten neben den Vergiftungen das Auftreten von Krebs, wobei der Lungenkrebs bei Industriearbeitern weit im Vordergrund steht.

Die hohe karzinogene Potenz von Chromverbindungen und die der Exposition parallel verlaufende Krebsanfälligkeit findet etwa seit 1936 Beachtung.
Im Tumorgewebe beträgt der Chromwert 0,29 µg Cr / g Gewebe, im gesunden Gewebe der Umgebung 0,76 und als Vergleichswert in einem Lungengewebe ohne Tumor 0,24. Diese Werte bestätigen die Annahme, daß bei Tumoren die betroffenen Organe einen erhöhten Gehalt an Spurenelementen zeigen, der Tumor selbst jedoch eine Armut an Spurenelementen aufweist.

Hinsichtlich der Diagnostik einer Chromvergiftung wäre es wichtig, einen Vergleich ziehen zu können zwischen den Normalwerten und dem Gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten nach einer Chromvergiftung.

Im Blut konnten F r i s t e d t et al. nach einer akuten Chromsäurevergiftung 0,195 mg / 100 g Blut feststellen, der Urinwert lag bei maximal 7 - 9 mg / l Urin.
Aufgrund dieser deutlich erhöhten Chromwerte lassen sich aber noch keine absolut sicheren Werte bei Vergiftungen angeben, da die Anzahl der Fälle mit gleichzeitiger Bestimmung des Chromgehaltes noch zu gering ist.

Bis zum Vorliegen der Ergebnisse einer größeren Anzahl derartiger Untersuchungen stützt sich die Diagnostik der Chromvergiftung auf die Symptomatik, die in dieser Arbeit eingehend beschrieben wurde, wobei den Magen - Darm - Erscheinungen, den Erscheinungen von Seiten des ZNS und den Nierenschädigungen besondere Beachtung zukommt.

VII . Literaturverzeichnis

1. ALWENS, BAUKE und JONAS
Auffallende Häufung von Bronchialkrebs bei Arbeitern der chemischen Industrie.
Mü.Med.Wschr. 12, 485 (1936)

2. ARNETH, F.
Physiologische Prüfung des doppelt chromsauren Kali.
Österr.Z.Homöop. 3, 252 (1847)

3. ASANG, E.
Chronische Chromatschädigung mit Entwicklung eines Lungentumors.
Zschr. Arbeitsmed. Arbeitsschutz. 2, 81 (1952)

4. BAETJER, A.M.
Pulmonary Carcinoma in Chromate Workers.
Archives of Industrial Hyg. and Occ.Med.
2, 487 (1950)

5. BAETJER, A.M.
Relation of Chromium to the Health.
Chromium. 1, 76 (1956)
Reinhold Pub.Corp., New York

6. BAETJER, A., DAMRON, P., BUDACZ, B.
The Distribution and Retention of Chromium in Men and Animals.
A.M.A.Arch.of Ind.Health. 20, 136 (1959)

7. BERSIN, TH.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Akadem. Verlagsges. Frankfurt/M. (1963)

8. BIDSTRUP, P., and CASE, R.
Carcinoma of the Lung in Workmen in the Bichromates - producing Industry in Great Britain.
Brit. J. industr. Med. 13, 260 (1956)

9. BORDEU, TH. de
Recherches sur le traitement de la colique metallique à l'hospital de la Charité de Paris.
Vevres completes de Bordeu. 2 (1818)

10. BRARD, D.
J. Pharm. Chim. 21, 5 (1935)

11. BRIEGER, H.
Zur Klinik der akuten Chromatvergiftung.
Z. lep. Path. Ther. 21, 393 (1920)

12. BUESS, H.
Beobachtungen und Studien über eine wenig bekannte Form von gewerblich bedingter Chromatschädigung.
Helv. med. Acta. 2, 104 (1950)

13. BUESS, H.
Erkrankungen durch Chrom und seine Verbindungen.
Hdb.ges.Arbeitsmed. II. Berlin - München - Wien (1961)

14. BUTT, E., NUSBAUM, R., GILMOUR, T. and DIDIO, S.
Trace Metal Pattems in Disease States.
Metal Binding in Medicine.
Lippincott, Philadelphia, Penn. (1960)

15. DINGWALL, A., et al.
Am. J. Cancer. 21, 606 (1934)

16. EDMUNDS, C. and GUNN, J.
Cushny's Pharmacology and Therapeutics.
12, 167 (1940)

17. EICHLER, O.
Chrom. In Hdb. d. exp. Pharm.
Herausgegeben v. HEFFTER u. HEUBNER. 3.Teil
Berlin, Springer 1934

18. ESSER, A.
Klinisch- anatomische und spektrographische Untersuchungen des ZNS bei akuten Metallvergiftungen. II.Teil
Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 26, 480 (1936)

19. FABRE, R.
Endokrine Lokalisierung von Arzneimitteln und toxischen Verbindungen.
Ukrain. biochem. J. 9, 125 (1936)

20. FOREMAN, H., FINNEGAN, C. and LUSHBAUGH, C.
J. Amer. med. Ass. 160, 1042 (1956)

21. FRISTEDT, B., LINDQVIST, B., SCHÜTZ, A.
ÖVRUM, P.
Survival in a Case of Acute Oral Chromic Acid Poisoning with Acute Renal Failure Treated by Haemodialysis.
Acta med. Scand. 177, 153 (1965)

22. FRITZ, K., BÖHM, P., BUNTRU, G., LÖWEN, C.
Die akute gewerbliche Dichromatvergiftung und ihre Behandlung.
Klin. Wschr. 38, 856 (1960)

23. FÜHNER, H.
Medizinische Toxikologie. 2.Aufl.
Blume, Leipzig : Georg Thieme (1947)

24. GAFAFER, W., et al.
Health of Workers in Chromate Producing Industry.
Health Service Pub. No. 192, S.P.H.S. (1963)

25. GEHRMANN, G.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1097 (1960)

26. GLOXHUBER, C.
Zit. bei FRITZ, K., et al.
Die akute gewerbliche Dichromatvergiftung und ihre Behandlung.
Klin. Wschr. 38, 856 (1960)

27. GMELIN, C.
Versuche über die Wirkung des Baryts, Strontians, Chroms auf den tierischen Organismus.
Tübingen (1824)

28. GOFMAN, J., de LALLA, O., KOVICH, E., LOWE, O., MARTIN, W., PILUSO, D., TANDY, R., UPHAM, F.
Chemical Elements of the Blood of Man.
Arch. enviromn. Health. 8, 105 (1964)

29. GOLDBLATT, M. and WAGSTAFF, V.
Aspects of Industrial Medicine and Hygiene in German Chemical Factories.
British Intelligence Objektives Sub - Committee.
Final Report, No. 1501 (1947)

30. GROSS, E. und KOELSCH, F.
Über den Lungenkrebs in der Chromfarbenindustrie.
Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 12, 164 (1943)

31. GROSSE, W. and HELLER, V.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 28, 52 (1946)

32. HATEM, S.
Compt. rend. Seances Soc. Biol. Fil.
154, 518 (1960)

33. HEDREN
Dtsch. Zschr. f. d. ges. ger. Med. 26, 480 (1936)

34. HERRING, W., LEAVELL, B., PAIXAO, L. and YOE, J.
Trace Metals in Human Plasma and Red Blood Cells.
Amer. J. Clin. Nutr. 8, 846 (1960)

35. HEYROTH, F.
The Metals (Toxicity of Chromium Compounds in Industrial Hygiene and Toxicology. II.)
Herausgegeben von PATTY, New York, London : Interscience Publ. (1949)

36. HUEPER, W.
Experimental Studies in Metal Cancerogenesis.
J. mat. Cancer Inst. 16, 444 (1955)

37. IMBUS, H., CHOLAK, J., MILLER, L., STERLING, T.
Boron, Cadmium, Chromium, and Nickel in
Blood and Urine.
Arch. of Environm. Health. 6, 112 (1963)

38. JAKSCH, R.
Vergiftungen. In : NOTHNAGELS spezielle Path.
und Ther. 1, 29 (1897)

39. JETTER, W.
Chemical Injury. In : Pathology
Herausgegeben von Anderson, London (1953)

40. KABIERSKE, E.
Die Chromniere.
Diss. Breslau (1880)

41. KOCH, H., et al.
Analysis of Trace Elements in Human Tissues.
Cancer. 10, 151 (1957)

42. KOCH, H., SMITH, E., SHIMP, N. and CONNOR, J.
Analysis of Trace Elements in Human Tissues.
Cancer. 9, 499 (1956)

43. KUHLE, J., SCHEIBE, E., BERNT, A.
Akute tödliche Vergiftung durch Einnahme von
Kaliumbichromat.
Zschr. f. Kinderheilkunde. 81, 417 (1958)

44. LEHMANN, K.
Zentr. Gewerbehyg. Unfallverhütung.
19, 168 (1932)

45. MACHLE, W. and GREGORIUS, F.
U.S.Publ. Health Rep. 63, 1114 (1948)

46. MACKENZIE, R. et al.
Arch. Biochem. Biophys. 79, 200 (1959)

47. MAGER, E.
Berufliche Erkrankungen durch Chrom und seine Verbindungen.
Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsschutz Bd.I
Darmstadt (1953)

48. MANUSCO, T.F.
Occupational Cancers and other Health Hazards in a Chromate Plant.
Ind. Med. Surg. 20, 358 (1951)

49. MILLER, D.O., YOE, J.H.
Spectrophotometric Determination of Chromium in Human Plasma and Red Cells.
Clin. Chim. Acta. 4, 378 (1959)

50. MITA
Dtsch. Zschr. f. d. g. ger. Med. 26, 480 (1936)

51. MOESCHLIN, S.
Beobachtungen und Studien über eine wenig bekannte Form von gewerblich bedingter Chromatschädigung.
Helv. med. Acta. 2, 104 (1950)

52. MONACELLI, R., et al.
Clin. Chim. Acta. 1, 577 (1956)

53. MORRIS, G.E.
A.M.A.Arch. Ind. Health. 11, 368 (1955)

54. MUELLER, B.
Gerichtliche Medizin.
Berlin - Göttingen - Heidelberg : Springer (1953)

55. NEWMAN, D.
A Case of Adeno - Carcinoma of the left Inferior Turbinated Body.
Glasgow Med. J. 33, 469 (1890)

56. OLSON, K., HEGGEN, G., EDWARDS, C., GORHAM, L.
Trace Element Content of Cancerous and Noncancerous Human Liver Tissue.
Science. 119, 772 (1954)

57. PAIXAO, L. and YOE, J.
Spectrochemical Determination of Magnesium, Chromium, Nickel, Copper, and Zinc in Human Plasma and Red Cells.
Clin. Chim. Acta. 4, 507 (1959)

58. PARACELSUS
Von der Bergsucht und anderen Bergkrankheiten drei Bücher.
Sämtl. Schriften herausgegeben von SUDHAFF und MATTHIESSEN. 9 (1925)

59. PASCALE, L., WALDSTEIN, S., ENGBRING, G., DUBIN, A. and SZANTO, P.
Chromium Intoxication.
J. Amer. Med. Ass. 149, 1385 (1952)

60. PERRY, H. and SCHROEDER, H.
Lesions Resembling Vitamin B Complex Deficiency.
Amer. J. Med. 22, 168 (1957)

61. PFEIL, E.
Lungentumore als Berufserkrankung in Chromatbetrieben.
Dtsch. Med. Wschr. 30, 1197 (1935)

62. PFEILSTICKER, K.
Spurenelemente in Organen und Urin bei Krebs.
Zschr. Klin. Chem. 3, 145 (1965)

63. RABBENO, et al.
Ref. Dtsch. Z. ger. Med. 22, 92 (1933)

64. SALTZMAN, B.E.
Microdetermination of Chromium with Diphenylcarbacide by Permanganate Oxidation.
Analyt. Chem. 24, 1016 (1952)

65. SAMITZ, M.H.
A.M.A.Arch. Ind. Health. 11, 361 (1955)

66. SCHRADER
Dsch. Zschr. f. d. g. ger. Med. 26, 480 (1936)

67. SCHROEDER, H., BALASSA, J., and TIPTON, J.
Abnormal Trace Metals in Man - Chromium.
J. Chron. Dis. 15, 941 (1962)

68. SCHWERD, W. und WEINIG, E.
Münch. med. Wschr. 100, 1788 (1958)

69. SPANNAGEL, H.
Eine Untersuchungsmethode zur Bestimmung von Chrom in Blut und Urin.
Zbl. Arbeitsmed. u. Arbeitsschutz. 1, 15 (1951)

70. SPIER, H. and NATZEL, R.
Chromatallergie und Zementekzem.
Hautarzt. 4, 63 (1953)

71. STAEMMLER, M.
Die Harnorgane. In KAUFMANN : Spez. path. Anat. 11./12. Aufl., Bd. II/1
de Gruyter, Berlin (1957)

72. UDY, M. J.
Chromium. Vol. I
A.C.S. Monograph Series. 132, 433 (1956)

73. URONE, P. and ANDERS, K.
Determination of Small Amounts of Chromium in Human Blood, Tissues, and Urine.
Anal. Clinn. 22, 1317 (1950)

74. WORTH, G. und SCHILLER, E.
Gesundheitsschädigung durch Chrom und seine Verbindungen.
Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.
13, 673 (1955)

Zun Schluß der Arbeit möchte ich Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 17. 11. 1937 wurde ich als Sohn von Georg Noeth und Frau Greta Noeth, geb. Schmaus in Bamberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und anschließend der Oberrealschulen in Bamberg und Scheinfeld / Mfr. legte ich im Juni 1958 die Reifeprüfung in Bamberg ab.

Meinen Wehrdienst leistete ich im folgenden Jahr bei der Luftwaffe ab und begann mit dem Studium der Zahnheilkunde im WS 1959 an der Universität in Würzburg, wo ich im Sommersemester 1963 das Physikum bestand.
Das anschließende Klinische Studium beendete ich mit dem Staatsexamen im Frühjahr 1966 an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg.

Seit dem 1. August 1966 bin ich als Assistenzarzt in Ansbach, Bayreuth und Amberg tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990